

Zürich 1971

QUANTITATIVE IMMUNGLOBULIN-BESTIMMUNGEN
IM LAUFE LANGDAUERNDER
CYTOSTATISCHER THERAPIE

Rosemarie Freund



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507220_0045

AUS DEM IMMUNOCHEMISCHEN LABORATORIUM

(Leiter: Prof. Dr. W. H. HITZIG)

DER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK ZÜRICH

(Direktor: Prof. Dr. A. PRADER)

Gemeinschaftsarbeit: R. FREUND, U. RAUER und W. H. HITZIG

QUANTITATIVE IMMUNGLOBULIN-BESTIMMUNGEN
IM LAUFE LANGDAUERNDER
CYTOSTATISCHER THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Rosemarie Freund
von München (Deutschland)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. H. Hitzig
Zürich 1971



Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Laufe langdauernder cytostatischer Therapie*

R. FREUND, U. RAUER und W. H. HITZIG

Immunochemisches Laboratorium (Leiter: Prof. W. H. HITZIG) der Universitätskinderklinik Zürich (Direktor: Prof. A. PRADER)

Einleitung

Die Hauptwirkung cytostatischer Substanzen liegt in der Störung des Wachstums pathologischer Zellen. Als unerwünschte Nebeneffekte können toxische Schädigungen gesunder Gewebe auftreten. In Tierversuchen wurde insbesondere eine Beeinflussung der Antikörperbildung gefunden [12, 24]. In welchem Ausmaß eine derartige Immunsuppression auch beim

wurden, systematisch während Jahren das Verhalten der Immunglobuline IgG, IgA und IgM.

Die gemessenen Immunglobulinkonzentrationen sind nur dann exakt verwertbar, wenn sie auf zuverlässige Normalwerte bezogen werden können: dabei sollte eine genau standardisierte Untersuchungstechnik angewandt werden und die Normalwerte der Immunglobuline, entsprechend ihrer altersabhängigen Ent-

Tabelle 1. Einteilung des Patientengutes nach Diagnose, Alter, Therapiedauer und Anzahl der Immunglobulinbestimmungen

Diagnose	Anzahl d. Pat.	Anzahl d. Ig-Best.	Lebensalter	Therapiedauer
I. Maligne Erkrankungen				
1. Akute lymphatische Leukämie	42	104	1 ⁷ / ₁₂ —19 J.	8 Tg.—6 ¹ / ₂ J.
2. Akute myeloische Leukämie	4	5	8 ³ / ₁₂ —15 ⁷ / ₁₂ J.	2 Tg.—5 ¹ / ₂ Mo
3. Chronisch myeloische Leukämie	1	2	18 ⁷ / ₁₂ J.	5 J.
4. Reticulo- und Lymphosarkom	13	23	2—14 ¹⁰ / ₁₂ J.	1 Mo.—1 ² / ₁₂ J.
5. Maligne Lymphogranulomatose	5	14	4 ¹¹ / ₁₂ —18 ⁸ / ₁₂ J.	3 Mo.—3 ³ / ₁₂ J.
6. Hirntumoren	3	4	3 ⁶ / ₁₂ —4 ⁶ / ₁₂ J.	1 ¹ / ₁₂ —10 ¹ / ₁₂ J.
7. Wilms-Tumor	3	4	3 ³ / ₁₂ —7 ¹ / ₁₂ J.	1 ³ / ₁₂ —2 ³ / ₁₂ J.
8. Retinoblastom	2	3	1 ² / ₁₂ —3 J.	9 ¹ / ₁₂ —1 J.
9. Sympathogonium	1	1	2 ¹ / ₁₂ J.	7 ¹ / ₁₂ J.
II. Nicht maligne Erkrankung				
Idiopathische Thrombocytopenie	4	17	7 ³ / ₁₂ —15 ⁸ / ₁₂ J.	4 ¹ / ₁₂ —8 ¹ / ₁₂ J.
Total	78	177 ^a		

^a Messung aller 3 Immunglobuline gilt als 1 Bestimmung (nicht als 3)

Menschen erreicht werden kann, ist noch wenig bekannt. Da heute Patienten mit malignen Erkrankungen infolge cytostatischer Dauertherapie viele Jahre überleben können, kommt diesen Nebenwirkungen immer größere Bedeutung zu.

Wir untersuchten deshalb bei Kindern, die wegen Malignomen langfristig mit Cytostatica behandelt

wicklung, bekannt sein. Diese beiden Faktoren wurden in einer früheren Arbeit abgeklärt [21].

Material und Methoden

Wir führten bei 78 Kindern, die im Kinderspital Zürich ambulant oder stationär behandelt wurden, 177 quantitative Immunglobulinbestimmungen durch (Diagnosen s. Tab. 1). Von jedem Patient liegen 1 bis

* Arbeit mit Unterstützung des Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

5 Werte vor. Die Messungen wurden durch radiäre Immunodiffusion mit der Methode nach MANCINI et al. [17], in der Modifikation von FAHEY und MCKELVEY [3], durchgeführt.

Antiseren: Anti-IgG Nr. PH 16-4-P1
Anti-IgA Nr. PH 14-2-P6
Anti-IgM Nr. PH 15-1-P10

niert werden; dafür ließ sich die Beziehung zur Therapiedauer klarer herausstellen. Das Beobachtungsgut teilten wir in folgende 5 Gruppen ein (vgl. Abb. 1, Tab. 2 und 3):
I Immunglobulinwerte vor Therapiebeginn
II Immunglobulinwerte 0-1 Jahr nach Therapiebeginn

Tabelle 2. Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit Lympho- oder Reticulosarkom. Abweichung von den altersgemäßen Mittelwerten in Angabe S. D.

	Vor Therapiebeginn			0-1 ² / ₁₂ J. nach Therapiebeginn		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
E. Rahel				+0,93	+1,42	+1,54
E. Sandra	+2,10	+5,35	+3,41			
F. Katharina		-1,30	-1,00	+0,15		
G. Marcus				+1,95	-1,50	+0,79
K. Yvonne				-1,41	+2,39	+1,94
M. Christoph				+0,26	-0,87	-0,68
S. Nicola	+2,44	+1,21	+0,35			
S. Ruth	+2,19	+0,06	-0,05			
S. Erika	+5,68	+2,18	+2,23			
V. Vicky	+3,91	+0,82	+0,37	-1,52	-0,89	-2,29
W. Moritz	+0,15	-0,51	-3,11	+2,28	+0,67	+3,70
B. Heini	-1,40	+4,20	-2,87			
F. Daniel				+2,65	+7,04	+7,12

Tabelle 3. Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, chronisch myeloischer Leukämie, maligner Lymphogranulomatose, Hirntumoren, Wilms-Tumor, Retinoblastom und Sympathogoniom. Angaben wie in Tab. 2

Diagnose	Name	Gr. I			Gr. II			Gr. III			Gr. IV			Gr. V		
		IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
Akute myeloische Leukämie	B. Fabian	+4,90	+6,77	+1,91	+3,62	+7,15	+4,20									
	G. Isabella	+4,70	+16,80	+7,82												
	E. Wolfgang	+0,10	-0,90	-2,00												
	G. Gonzale				-0,93	-2,47	-1,90									
Chronisch myeloische Leukämie	A. Verena													-3,85	-1,60	-3,90
Maligne Lymphogranulomatose	G. Mina	+2,77	+3,39	+11,30	+0,04	+2,48	+1,94									
	P. Brigitte										+1,49	+4,75	-1,00			
	Sch. Klara					-0,87										
	O. Daniel					-0,07	-0,04	+0,82	-1,64	-0,62						
Hirntumoren	K. Anton			+1,94				+2,38	+6,77	+0,06	+5,27	+2,07	-1,23	+0,15	-1,75	+0,76
	W. Ursula	-0,02	+1,46	+3,00	-0,05	+0,92	-0,33									
	L. Diana				-0,75	-0,11	-0,25									
Wilms-Tumor	V. Marco				+0,60	-0,20	-0,81									
	M. Bettina	+2,69	-0,07	+4,00				+1,71	+0,07	-1,38						
	F. Silvia							+2,41	+0,80	-0,72						
Retinoblastom	T. Werner										+0,97	+0,54	+0,04			
	K. Christoph				-0,62	+0,33	-1,31									
	G. Irene				-0,86	+3,38	-0,85									
Sympathogoniom	S. Priska				+0,05											

Zur Eichung benutzten wir das von der WHO zur Verfügung gestellte Standardserum Nr. 67/97, dessen IgG-, IgA- und IgM-Gehalt von den Experten der WHO als 10 Einheiten festgelegt wurde. In bezug auf Einzelheiten der Untersuchungsmethode verweisen wir auf die frühere Arbeit [21]. Jeder Meßwert wurde mit den altersentsprechenden Normalwerten (arithmetisches Mittel und Standardabweichung) verglichen, wie sie in unserem Laboratorium mit der gleichen Technik bestimmt wurden [21]. Die jeweilige Differenz wurde durch die Zahl der entsprechenden Standardabweichungen ausgedrückt. Auf diese Weise wurde das Alter der Kinder zwar gebührend berücksichtigt, in den graphischen Darstellungen konnte es aber elimi-

III Immunglobulinwerte 1-2 Jahre nach Therapiebeginn

IV Immunglobulinwerte 2-3 Jahre nach Therapiebeginn

V Immunglobulinwerte mehr als 3 Jahre nach Therapiebeginn.

Alle Patienten mit Malignomen erhielten eine voll-dosierte Cytostatica-Therapie. Die Fälle mit idiopathischer Thrombocytopenie betrachteten wir gesondert (vgl. Tab. 4).

Bei allen Kindern wurde eine vorausgegangene γ -Globulin-Therapie berücksichtigt: Wir eliminierten Befunde von Patienten, die eine bestimmte Zeit (bis

5 Wochen) vor der Blutentnahme γ -Globulin bekommen hatten.

Ergebnisse

Die Abb. 1 und 2 zeigen unsere Befunde bei den akuten lymphatischen Leukämien, Tab. 2 und 3 bei den akuten myeloischen Leukämien und chronisch myeloischer Leukämie sowie anderen Malignomen und Tab. 4 bei idiopathischer Thrombocytopenie.

(Gruppe V) ist eine eindeutige Verschiebung zu tieferen Werten (bis $-3,4$ S.D.) zu sehen. Allerdings fallen hier 3 Befunde mit erhöhtem IgG auf (um $+2$ S. D.), die eine besondere Betrachtung verdienen. Bei 2 von diesen Patienten wurde ein Leberschaden, wohl als Folge der Methotrexat-Therapie, diagnostiziert; der dritte stammt von einer Patientin, die eine, nach heutigen Ansichten, stark unterdosierte cytostatische Be-

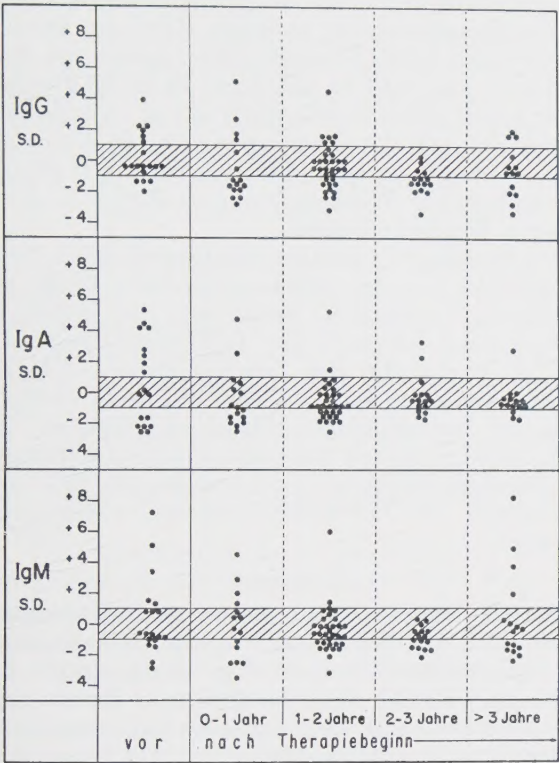


Abb. 1

Abb. 1. Konzentrationen von IgG, IgA und IgM bei allen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie im Laufe der Cytostatica-Therapie. Abweichung von den altersgemäßen Mittelwerten in Angabe S. D. Der Normbereich ± 1 S. D. ist schraffiert eingetragen

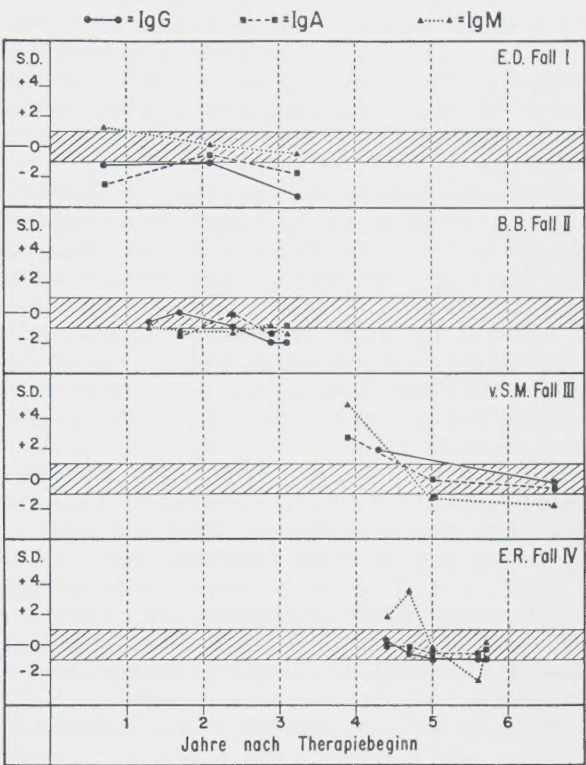


Abb. 2

Abb. 2. Immunglobulinkonzentrationen bei vier individuellen Leukämiefällen [der Normbereich (± 1 S. D.) ist schraffiert eingetragen]

Akute lymphatische Leukämien

Vor Therapiebeginn (Gruppe I) zeigt die *IgG-Konzentration* eine weite Streuung ($+4$ bis -2 S. D.), wobei 9 von 19 Werten im Normbereich liegen, 6 darüber und 4 darunter. 2 Jahre nach Therapiebeginn (Gruppen II und III) streuen die Werte immer noch stark, doch läßt sich bereits eine Zentrierung um -1 S. D. erkennen. In Gruppe IV (Therapiedauer 2–3 Jahre) wurden in keinem Fall erhöhte Konzentrationen gemessen und nach über 3jähriger Behandlungsdauer

handlung erhalten hatte, trotzdem aber $4\frac{1}{2}$ Jahre ohne Unterbrechung in Vollremission geblieben war. Auch IgA und IgM waren bei ihr erhöht.

Bei *IgA* variieren die Befunde in den ersten beiden Gruppen ebenfalls sehr stark (von $+5,4$ bis $-2,5$ S. D.). Aber schon nach 1–2jähriger Therapiedauer findet sich, mit einer Ausnahme, kein Wert mehr, der $+1$ S. D. überschreitet; die meisten Ergebnisse liegen tiefer als -1 S. D. Nach über 2 Jahre dauernder Therapie konnten wir nur zwei- bzw. einmal (Gruppe IV bzw. V)

Tabelle 4. Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit idiopathischer Thrombocytopenie
Angaben wie in Tab. 2

	Befunde vor Therapie			Befunde während Therapie			Befunde nach Therapie		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
O. Claudio	+0,95			+0,21	−0,34	−1,37	+1,04	−0,25	+0,45
R. Franco		+1,12	+19,50				+1,41	+4,18	+3,20
S. Ursula	−1,63			−0,23	−0,78	+4,95	+1,15	+1,53	+2,14
Sch. Kurt	−0,82	+5,67	+0,79	−2,15	+0,37	−1,29	+1,02	+1,18	+0,23

erhöhte IgA-Konzentrationen messen. Der letztere Wert wurde bei der bereits oben genannten Patientin bestimmt, die auch erhöhtes IgG und IgM zeigte.

IgG und IgA haben also nach langzeitiger Therapie eine ähnliche Tendenz zu subnormalen Werten.

Bei IgM ist vor Therapiebeginn gleichfalls eine ausgeprägte Streuung vorhanden (von +7,3 bis -3 S. D.), die in den folgenden 3 Gruppen kleiner wird; bei 2 bis 3 Jahre dauernder cytostatischer Behandlung fallen die Werte in einen Bereich von +1,3 bis -2,7 S. D. Wurde die Therapie über mehr als 3 Jahre fortgeführt, so sind vermehrt tiefere Ergebnisse mit je einer Häufung um den Mittelwert und um -1,5 S. D. zu beobachten. Erhöhte Konzentrationen fanden wir bei Patienten mit günstigem Krankheitsverlauf (jahrelang rezidivfrei).

Unser Material zeigt, daß große individuelle Unterschiede im Verhalten der Immunglobulin-Spiegel nach langzeitiger Cytostatica-Therapie bestehen. Dies soll auch an einigen Einzelfällen demonstriert werden (vgl. Abb. 2):

Fall 1. E. D., J.-Nr. 4004/68: 5 $\frac{8}{12}$ jähriges Mädchen, Krankheit seit 4 Jahren bekannt, 6 Rezidive. Nach 9 Monaten Therapie lag IgG bereits unter -1 S. D. und sank in den folgenden 2 $\frac{1}{2}$ Jahren noch um 2 weitere S. D. ab.

Fall 2. B. B., J.-Nr. 697/67: 5 $\frac{1}{2}$ Jahre altes Mädchen, Krankheit seit 3 $\frac{1}{2}$ Jahren bekannt, 2 Rezidive dazwischen stets Vollremission. Messungen während 1 $\frac{8}{12}$ Jahren zeigten einen IgG-Abfall bis -2 S. D.

Fall 3. v. S. M., J.-Nr. 3791/68: 8 $\frac{4}{12}$ jähriges Mädchen, Krankheit seit 6 $\frac{1}{2}$ Jahren bekannt, kaum Komplikationen, keine prophylaktische Rezidivtherapie, Messungen während 2 $\frac{2}{12}$ Jahren: Absinken der Immunglobulinwerte, wenn auch nicht pathologisch tief.

Fall 4. E. R., J.-Nr. 1868/67: 18jähriges Mädchen, Krankheit seit 6 Jahren bekannt, 6 Rezidive unterbrechen die Vollremissionen. 5 Immunglobulinbestimmungen während 1 $\frac{4}{12}$ Jahren. In dieser Zeit bewegten sich die Konzentrationen, besonders von IgG, von +1 S. D. gegen -1 S. D.

Sarkome (Tab. 2)

Während der cytostatischen Therapie traten keine wesentlichen Veränderungen in den Konzentrationen der 3 Immunglobulinklassen auf. Allerdings war die Beobachtungs- und Behandlungszeit relativ kurz (1–14 Monate, vgl. Tab. 1). Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß außer den Cytostatica auch chirurgische und radiotherapeutische Maßnahmen eingesetzt wurden. Ein Unterschied zwischen den Ergebnissen bei Reticulo- und Lymphosarkom war nicht zu entdecken.

Akute myeloische Leukämie (Tab. 3)

Zwei der 4 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zeigten vor Therapiebeginn bzw. 2 Wochen danach sehr stark erhöhte Immunglobulinkonzentrationen; die bei den beiden anderen Patienten gemessenen Werte lagen im unteren Bereich der Norm bzw. etwas darunter.

Chronisch myeloische Leukämie (Tab. 3)

Bei unserer einzigen Patientin mit chronisch myeloischer Leukämie konnten wir nach 5jähriger Cytostatica-Therapie extrem niedrige Immunglobulinkonzentrationen messen.

Maligne Lymphogranulomatose (Tab. 3)

Bei diesen Patienten variieren die Immunglobulinwerte während des Krankheitsprozesses sehr stark; wir fanden IgG und IgA stark erhöht, IgM schwankte um den Normbereich.

Die Befunde der Patienten mit den anderen malignen Krankheitsbildern lassen keine Tendenz der Immunglobuline während der cytostatischen Therapie erkennen (vgl. Tab. 3). Allerdings ist auch hier die Patientenzahl klein und die Beobachtungszeit kurz.

Ein Zusammenhang zwischen Höhe des Immunglobulinspiegels und Remission bzw. Rezidiv im Knochenmark war nicht zu erkennen. Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, die Wirkung verschiedener Cytostatica auf die Immunglobuline zu beurteilen [1, 6, 8], da die meisten Patienten nach dem Prinzip der rotierenden Therapie mehrere Mittel in kurzfristigem Wechsel erhielten.

Die Wirkung von Azathioprin (Imurel), einem Medikament, bei dem der immunsuppressive Effekt angeblich im Vordergrund stehen soll [13], wurde an Patienten mit idiopathischer Thrombocytopenie studiert, die Imurel über eine Zeitspanne von 4–8 Monaten erhielten (Tab. 4). In 2 Fällen war keine Veränderung des Immunglobulingehaltes zu erkennen; die beiden anderen hatten während der immunsuppressiven Therapie zeitweise einen erniedrigten IgG- und IgM-Spiegel. Die IgA-Konzentrationen erwiesen sich als stabil.

Diskussion

In den letzten Jahren wurde an Tierversuchen gezeigt, daß cytostatische Substanzen die Antikörperbildung beeinflussen können. Von entscheidender Bedeutung erwies sich dabei der Zeitpunkt der Behandlung: eine Hemmung trat nur dann ein, wenn Cytostatica in der induktiven Phase der Antikörper-Synthese verabreicht wurden, während die produktive Phase nicht beeinflusst wurde [11, 15].

LA PLANTE et al. [15] konnten jedoch zusätzlich nachweisen, daß auch die produktive Phase der Immunisierung durch höhere Dosierung der Cytostatica unterdrückt werden kann. Im weiteren wurde der Einfluß von Veränderungen der Antigenstimulation bezüglich Quantität, Qualität und zeitliche Verteilung genau untersucht [10, 23].

In der Humanmedizin kann das Ausmaß des immunsuppressiven Effektes bei Patienten, die mit Cytostatica behandelt wurden, auf verschiedene Weise kontrolliert werden: Bei Beurteilung der gesamten γ -Globulin-Fraktion in der Papierelektrophorese sowie der Isoagglutinin-Spiegel fand man keine signifikanten Veränderungen [11, 16, 22].

Über quantitative Immunglobulinbestimmungen in der ersten kurzen Behandlungsphase von 8–15 Wochen liegen bisher zwei Arbeiten vor: McKELVEY und CARBONE [18] fanden bei 34 Patienten (28 Kinder, 6 über 17 Jahre alt) mit Leukämie vor Therapiebeginn IgG und IgM normal, dagegen IgA leicht erniedrigt. Veränderungen während der Therapie stellten sie nur bei IgG fest, dessen Spiegel nach den ersten 4 Wochen auf etwa $\frac{2}{3}$ absank, um nach der 9. Behandlungswoche wieder bis zum Ausgangswert anzusteigen. Die Autoren schließen daraus, daß die Immunglobulin-Synthese trotz intensiver Chemotherapie weitergehe. BLÄKER et al. [1] konnten bei 23 Patienten mit verschiedenen

Erkrankungen einen deutlichen Abfall von IgG und IgM 4 Wochen nach Beginn der Therapie mit Purinethol, Endoxan, Vincristinsulfat oder Mitomycin messen: In den folgenden 4–10 Wochen trat keine nennenswerte weitere Veränderung ein. Allerdings ist hier einzuwenden, daß die Autoren ihre, hauptsächlich bei Kindern gewonnenen, Resultate auf Normalwerte bezogen, die aus einem Pool von 20 gesunden Erwachsenen ermittelt wurden.

Als Ergänzung dieser kurzfristigen Studien untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung der Cytostatica-Langzeit-Therapie. Methodische Fragen wurden genau beachtet: Wir verglichen unsere Ergebnisse mit laboreigenen, mit der gleichen Technik bestimmten, Normalwerten für alle Altersstufen [21]. Durch Bezugnahme auf die Standardabweichung konnten wir Einflüsse des Lebensalters eliminieren.

Bei diesem Patientengut sind folgende drei Faktoren zu berücksichtigen, die Produktion und Verbrauch von Immunglobulinen in verschiedenem Sinne beeinflussen: 1. die Grundkrankheit, die bei Erkrankungen des lymphoreticulären Systems die Bildungsstätten der Immunglobuline selber in Mitleidenschaft zieht [4, 20]. Ebenso wirken 2. die Cytostatica, während 3. Infekte und andere Antigenstimuli dagegen zu einer Immunglobulinvermehrung führen; die Infektneigung ist teils durch die Grundkrankheit selbst, teils durch die cytostatische Therapie bedingt (Cytopenien).

Bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erscheinen die Verhältnisse relativ klar: Nach zweijähriger Therapie weisen sie fragliche, nach dreijähriger deutliche und nach vier- und mehrjähriger Behandlung eindeutige Immunglobulinverminderungen auf. Dies gilt sowohl für Patienten in anhaltender Dauerremission als auch für Kinder, die im Verlauf dieser Zeit mehrere Rezidive durchgemacht haben. Nur drei Patienten wichen von diesem Verlauf ab. Bei zwei von ihnen bestand eine Leberzellschädigung, die einerseits eine bekannte Folge der cytostatischen Therapie ist und die andererseits zur Immunglobulinerhöhung führt [7, 19]. In einem Fall war die Veränderung nach Umstellung der cytostatischen Therapie reversibel.

Auch aus den Befunden bei Tumoren, die nicht das lymphoreticuläre System betreffen, sind klare Aussagen zu erwarten, wenn die Patienten mehrere Jahre rezidivfrei geblieben sind und in dieser Zeit dauernd cytostatisch behandelt wurden. Bei drei Patienten mit malignem Nephroblastom und drei Patienten mit Hirntumoren waren keine eindeutigen Verminderungen der Immunglobuline zu finden. Diese wenigen Patienten sind aber noch ungenügend lange beobachtet.

Schließlich bezogen wir Kinder, die wegen idiopathischer Thrombocytopenie während 4–8 Monaten mit Imurel behandelt worden waren, in diese Untersuchung mit ein. Bei keinem von ihnen war eine eindeutige Beeinflussung der Immunglobuline nachweisbar.

Bei Lymphogranulomatose und akuter myeloischer Leukämie sahen wir eine deutliche bis sehr starke Erhöhung der Immunglobuline [2]. Auch hier ist die Zahl der Fälle (5, bzw. 4) klein, die Ergebnisse stimmen aber mit denen anderer Autoren überein: McKELVEY und FAHEY [19] stellten erhöhtes IgG bei akuter myeloischer Leukämie fest; wir fanden in zwei Fällen die Immunglobuline aller drei Klassen extrem erhöht.

Die beträchtliche Immunglobulinerhöhung bei maligner Lymphogranulomatose wird von den meisten Autoren als Kompensation für den Ausfall der cellulären Abwehrfunktionen gedeutet [9, 12, 25].

Zusammenfassend ergibt sich, daß die kontinuierliche cytostatische Therapie erst nach mehreren Jahren zu eindeutigen Immunglobulinverminderungen führt.

Aus den erhobenen Befunden können folgende konkrete Konsequenzen gezogen werden:

1. Durch das resultierende Begleit-Antikörpermangelsyndrom wird die Abwehrfähigkeit gegen bakterielle Erreger herabgesetzt, was sich in einer erhöhten Infektneigung manifestiert. Dadurch sind nach unseren Untersuchungen besonders die Patienten bedroht, die bereits vor Therapiebeginn niedrige Immunglobulin-Ausgangswerte aufwiesen; nur diese Fälle benötigen eine volle γ -Globulin-Ersatztherapie. Dabei sind jedoch Beginn und Ausmaß der Therapie genau abzuwägen, damit die spezifische Antikörper-Eigensynthese nicht gehemmt wird [14]. Jeder Patient braucht also eine individuell angepaßte Therapie. — Aus diesen Gründen können wir den Schlußfolgerungen von BLÄKER et al. [1] nicht ganz beipflichten, die nach ihren kurzfristigen Untersuchungen generell empfehlen, den cytostatisch behandelten Patienten bei jeder viralen und bakteriellen Infektion γ -Globulin zu verabreichen.

2. Die Abwehr gegen maligne körpereigene Zellen wird möglicherweise ebenfalls geschwächt. Eine langfristige cytostatische Behandlung würde also wichtige körpereigene Schutzmechanismen ungünstig beeinflussen.

3. Vom immunologischen Standpunkt aus ist die zeitliche Begrenzung jeder cytostatischen Therapie wünschenswert. Neuere Behandlungsschemata mit sehr intensiver Initialphase und Vermeidung einer Unterhaltstherapie während der Remission erfüllen dieses Postulat.

Zusammenfassung. Bei 78 Kindern mit vorwiegend malignen Erkrankungen, die unter cytostatischer Therapie standen, führten wir während der Behandlung quantitative Immunglobulinbestimmungen (IgG, IgA, IgM) durch. Dauerte die Therapie länger als zwei Jahre — dies traf vor allem für akute lymphatische Leukämien zu — so war eine deutliche Senkung der Immunglobulinkonzentrationen festzustellen. Eine volle Ersatztherapie mit γ -Globulin ist nur bei tiefen Immunglobulinwerten und manifester Infektneigung durchzuführen.

Literatur: 1. BLÄKER, F., K. FISCHER u. G. LANDBECK: Quantitative Analysen der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) während cytostatischer Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **50**, 2259 (1966). — 2. FAHEY, J. L., and D. R. BOGGS: Serum protein changes in malignant diseases. I. The acute leukemias. Blood **15/16**, 1479 (1960). — 3. FAHEY, J. L., and E. M. McKELVEY: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. J. Immunol. **94**, 84 (1965). — 4. FAIRLEY, G. H.: Human resistance to tumours. Proc. Roy. Soc. Med. **60**, 1184 (1967). — 5. FREI, E. III: Potential for elimination leukemic cells in childhood acute leukemia. Proc. Am. Ass. of Cancer Res. **24**, 20 (1964). — 6. FREIREICH, E. J., M. KARON, and E. FREI III: Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. Proc. Am. Ass. Cancer Res. **24**, 20 (1964). — 7. GLEICHMANN, F., u. H. DEICHER: Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlaufe der akuten Hepatitis. Klin. Wschr. **46**, 171 (1968). — 8. GODFREY, T. E., J. W. GOOD, B. E. HALL, J. L. WILLIAMS, and L. J. GILLIN: Experience with Vincristine in the treatment of disseminated neoplastic disease. Proc. Am. Ass. Cancer Res. **24**, 21 (1964). — 9. GRACE, J. T.: Clinical aspects of immunity in untreated cancer. Ann. N. Y. Acad. Sci. **114**, 736 (1964). — 10. HERSH, E. M., P. P. CARBONE, and E. J. FREIREICH: Recovery of immune responsiveness after

- drug suppression in man. *J. Lab. clin. Med.* **67**, 566 (1966). — 11. HERSH, E. M., P. P. CARBONE, V. G. WONG, and E. J. FREIREICH: Inhibition of the primary response in man by anti-metabolites. *Cancer Res.* **25**, 997 (1965). — 12. HITCHINGS, G. H., and G. B. ELION: Chemical suppression of the immune response. *Pharm. Rev.* **15**, 365 (1963). — 13. HITZIG, W. H.: Immunosuppressive Therapie. *Praxis* **55**, 61 (1966). — 14. HITZIG, W. H.: Therapie mit Immunglobulinen. *Mösch. Kinderheilk.* **115**, 356 (1967). — 15. LAPLANTE, E. S., R. M. CONDIE, and R. A. GOOD: Prevention of secondary immune response with 6-mercaptopurine. *J. Lab. clin. Med.* **59**, 542 (1962). — 16. LEVIN, R. H., M. LANDY, and E. FREI: The effect of 6-mercaptopurine on immune response in man. *New Engl. J. Med.* **271**, 16 (1964). — 17. MANCINI, G., A. O. CARBONARA, and J. F. HEREMANS: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* **2**, 235 (1965). — 18. MCKELVEY, E. M., and C. P. CARBONE: Serum immunoglobulin concentrations in acute leukemia during intensive chemotherapy. *Cancer* **18**, 1292 (1965). — 19. MCKELVEY, E. M., and J. L. FAHEY: Immunoglobulin changes in disease: Quantitation on the basis of heavy polypeptide chains IgG, IgA and IgM, and of light polypeptide chains, type K (I), and type L (II). *J. clin. Invest.* **44**, 1778 (1965). — 20. MILLER, D. G.: Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias. *Ann. intern. Med.* **57**, 703 (1962). — 21. RAUER, U., u. R. FREUND: Normalwerte von Immunglobulinen im Kindesalter. *Mösch. Kinderheilk.* **117**, 559 (1969). — 22. SANTOS, G. W., A. H. OWENS, and J. L. L. SENSENBRENNER: Effects of selected cytotoxic agents on antibody in man; a preliminary report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **114**, 404 (1964). — 23. SCHWARTZ, R. S., and W. DAMESHEK: The role of antigen dosage in drug-induced immunologic tolerance. *J. Immunol.* **90**, 703 (1963). — 24. SCHWARTZ, R. S., J. STACK, and W. DAMESHEK: Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **99**, 164 (1958). — 25. SILVER, R. T.: Infections, fever and host resistance in neoplastic diseases. *J. chron. Dis.* **16**, 677 (1963).

Prof. Dr. W. H. HITZIG
Univ.-Kinderklinik
CH-8006 Zürich

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 4. März 1945 in Kötzing/Niederbayern geboren, besuchte die Volksschule in Deggendorf und das Luisengymnasium in München.

1964 Abitur in München und Immatrikulation an der dortigen Medizinischen Fakultät. Von 1964 bis 1967 Studium der Medizin in München, 1968 Studium in Zürich.

Von Februar bis Oktober 1968 Arbeit im Immunochemischen Eiweisslabor des Kinderspitals Zürich unter der Leitung von Herrn Prof. W. Hitzig.

Von 1969 an Fortsetzung des Medizinstudiums in München, im Frühjahr 1970 Abschluss mit Staatsexamen.

Medizinalassistentenzeit mit 6 Monaten Chirurgie im Unfallkrankenhaus Murnau bis Januar 1971, danach in der II. Med. Universitätsklinik in München.

